Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR·RMTC

15 April 2001 • Volume 27 • Number 8 | le 15 avril 2001 • Volume 27 • Numéro 8

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

• Does Measles-Mumps-Rubella (MMR) Vaccination Cause Inflammatory Bowel Disease and Autism? · · · · · · · · · · · · · · · 65

Contenu du présent numéro :

• Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) peut-il causer une maladie inflammatoire de l'intestin ou l'autisme? · · · · · · · · · 65

DOES MEASLES-MUMPS-RUBELLA (MMR) VACCINATION CAUSE INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND AUTISM?

Background

Prior to the introduction of vaccines in Canada, measles, mumps and rubella were associated with substantial morbidity and premature death in children. Since the implementation of universal infant measles-mumps-rubella (MMR) vaccination programs, Canada has seen a marked reduction in the incidence of these diseases[1]. However, several published reports have questioned the safety of MMR vaccination. Researchers mainly affiliated with the Inflammatory Bowel Disease Study Group (IBDSG) in the United Kingdom, suggest that MMR vaccination is associated with chronic inflammatory bowel disease (IBD) which, they further allege, can lead to autism. This paper reviews and summarizes the evidence of whether MMR vaccination is causally associated with IBD and subsequent development of autism.

Methods

Between November 2000 and February 2001, we conducted an Internet Grateful Med search of Medline for publications from 1980 to December 2000, related to MMR vaccination or MMR infection and autism. Publications were identified by a combination of key words including: autism, autistic disorder, measles, measles virus, measles vaccination, MMR, measles-mumps-rubella vaccine, immunization and vaccination. We included articles if the title or abstract referred to both MMR infection, MMR vaccination, or one of its component parts, and autism. Concurrently, we conducted a similar literature search for published articles from 1996 to December 2000 that examined the association between MMR vaccination or MMR infection and IBD. The combinations of key words included Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, measles, measles infection, vaccination, immunization, perinatal, in utero infection, MMR, and measles-mumps-rubella vaccine. We included articles published since a 1997 review of measles infection and IBD[2] and, if the title or abstract referred to both MMR infection, MMR vaccination or one of its component parts, and IBD. For both literature searches, secondary references were also obtained using similar selection criteria. Conference abstracts or proceedings and unpublished reports were not reviewed. The quality of evidence was evaluated based

LE VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE, LA RUBÉOLE ET LES OREILLONS (RRO) PEUT-IL CAUSER UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN OU L'AUTISME?

Contexte

Avant l'introduction des vaccins au Canada, la rougeole, la rubéole et les oreillons étaient associés à des taux élevés de morbidité et de décès prématurés chez les enfants. Depuis l'adoption de programmes de vaccination universelle des nourrissons contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO), on a pu observer au Canada une réduction marquée de l'incidence de ces maladies[1]. Cependant, l'innocuité du vaccin RRO a été remise en question dans plusieurs rapports publiés. Certains chercheurs, principalement affiliés à l'Inflammatory Bowel Disease Study Group (IBDSG) du Royaume-Uni, laissent entendre que ce vaccin serait associé aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, qui, selon ce qu'ils affirment, pourraient provoquer l'autisme. Cet article passe en revue et résume les données qui existent sur un éventuel lien de cause à effet entre le vaccin RRO et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) ainsi que le développement subséquent de l'autisme.

Méthodes

Entre novembre 2000 et février 2001, nous avons effectué une recherche dans Medline avec Internet Grateful Med, en vue de relever les publications de 1980 à décembre 2000 portant sur le vaccin RRO ou la rougeole/la rubéole/les oreillons, et l'autisme. Nous avons recensé les publications à l'aide d'une combinaison de mots clés, dont les suivants : *autism, autistic disorder, measles, measles virus, measles vaccination, MMR, measles-mumps-rubella vaccine, immunization* et *vaccination*. Nous avons retenu les articles qui, dans le titre ou le résumé, mentionnaient à la fois la rougeole/la rubéole/les oreillons, le vaccin RRO ou l'une de ses composantes, et l'autisme. Nous avons aussi effectué une autre recherche semblable en vue de trouver des articles publiés entre 1996 et décembre 2000 dans lesquels il était question de l'association entre le vaccin RRO ou la rougeole/la rubéole/les oreillons, et les MII. Une combinaison des mots clés suivants a été utilisée pour la recherche : *Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, measles, measles infection, vaccination, immunization, perinatal, in utero infection, MMR* et *measles-mumps-rubella vaccine*. Nous avons inclus les articles publiés depuis une étude de 1997 sur l'association entre la rougeole et les MII[2] si, dans le titre ou le résumé, il était à la fois question de la rougeole/la rubéole/les oreillons, du vaccin RRO ou d'une de ses composantes, et des MII. Pour les deux recherches, nous avons également obtenu des références secondaires en utilisant des critères de sélection semblables. Nous n'avons pas retenu les résumés ou actes de conférences ni les rapports non

on study design, use of appropriate controls, sample size, data collection methods, control for confounding factors (i.e. age, sex, socio-economic status, other chronic conditions or illness, past medical history) and appropriate analysis.

MMR Vaccination and Autism

In 1998, a study by Wakefield and colleagues of the IBDSG, Royal Free Hospital, London, England, alleged a causal link between MMR vaccination and autism. From a case-series, Wakefield et al. describe the investigation of 12 consecutively referred children with gastrointestinal symptoms who were also diagnosed with autism[4]. Parents or a physician had temporally linked the onset of behavioural symptoms to MMR vaccination in eight of 12 children, although four of the 12 children had behavioural problems before gastrointestinal symptom onset. The authors speculate that ileal-lymphoid-nodular hyperplasia (ILNH), a non-specific colitis, causes malabsorption of vitamins and nutrients, or an increase in gut permeability to protein, in either case leading to development of autism. The study had several major methodologic shortcomings including: a sample size too small to assess statistical significance, selection bias from use of a highly select patient population that was not generalizable, and absence of a control group. The study was highly susceptible to the recall bias of parental reporting, and the investigators were unable to provide corroborative microbiologic evidence to support their hypothesis. This study provides little evidence to support a hypothesis that MMR vaccination causes autism.

To address shortcomings of this case-series, the IBDSG subsequently included 48 additional cases along with the original 12 and also included 42 controls, who were referrals to their clinic, in whom IBD had been ruled out[4]. This study suffers many of the methodologic limitations of the investigators' previous study, including selection bias in cases and in controls, failure to control for confounding variables, and failure to isolate measles virus from bowel tissue. In addition, cases and controls differed in their baseline characteristics and the study did not report the results of any statistical tests of association.

However, several population-based studies provide evidence that MMR vaccination is not associated with autism. Re-analysis of a population-based study by Gillberg et al. found no significant difference in autism after introducing MMR vaccine in Sweden[5]. A population-based study by Taylor et al. investigated the MMR vaccination status of 498 autistic children in England. This study employed sound epidemiologic methods, particularly with respect to adequate sample size, thorough and consistent ascertainment of cases of autism and prior MMR immunization status, and appropriate analysis[6]. An increase in cases of autism was noted by year of birth from 1979 to 1992; however, no incremental increase in cases was observed after the introduction of MMR vaccination. There was no difference in age of autism diagnosis and MMR vaccination status (relative incidence (RI) 0.94 [95% confidence interval (CI) = 0.60-1.47]) and there was no temporal clustering between onset of autism and MMR vaccination within the following 1 to 2 years (RI 1.09 [95% CI = 0.76-1.52]). Furthermore, Kaye et al. identified 305 children diagnosed with autism who were ≤ 12 years of age, from a general practice research database. A time trend analysis found no correlation between prevalence of MMR vaccination and the incidence of autism in each birth cohort from 1988 to 1993[7]. Patja et al. reviewed surveillance reports of

publiés. Nous avons évalué la qualité des données probantes en fonction du plan d'étude, de l'utilisation de témoins appropriés, de la taille de l'échantillon, des méthodes de collecte de données, de la prise en considération des facteurs confusionnels (c.-à-d. l'âge, le sexe, la situation socio-économique, la présence d'autres affections ou maladies chroniques, ainsi que les antécédents médicaux) et de l'analyse.

Vaccin RRO et autisme

En 1998, Wakefield et ses collègues du IBDSG, au Royal Free Hospital de Londres, ont prétendu dans leur étude qu'il existait un lien de cause à effet entre le vaccin RRO et l'autisme. Partant d'une série de cas, Wakefield et coll. ont décrit une enquête effectuée sur 12 enfants adressés consécutivement, qui présentaient des symptômes gastro-intestinaux et étaient également atteints d'autisme[4]. Les parents ou un médecin avaient provisoirement lié l'apparition de symptômes comportementaux au vaccin RRO dans huit des 12 cas, quoique quatre des 12 enfants présentaient déjà des problèmes de comportement avant l'apparition des symptômes gastro-intestinaux. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hyperplasie nodulaire lymphoïde de l'iléon (HNLI), une colite non spécifique, provoque une malabsorption des vitamines et éléments nutritifs ou rend l'intestin plus perméable aux protéines, ce qui, dans l'un et l'autre cas, mène au développement de l'autisme. Cette étude présentait plusieurs lacunes méthodologiques majeures, dont les suivantes : un échantillon trop réduit pour permettre d'évaluer la signification statistique, un biais de sélection lié au fait qu'on se basait sur une population de patients bien particulière qui ne permettait pas de généralisation, et l'absence de groupe témoin. L'étude était très exposée à un biais de rappel lié aux déclarations des parents, et les chercheurs étaient incapables de fournir des preuves microbiologiques corroborant leur hypothèse. Cette étude fournit peu de preuves appuyant l'hypothèse que le vaccin RRO cause l'autisme.

En vue de combler les lacunes de cette série de cas, les chercheurs de l'IBDSG ont par la suite ajouté 48 cas aux 12 cas initiaux et ils ont également inclus 42 témoins – des patients adressés à leur clinique – non atteints de MII[4]. Cette étude présente bon nombre des failles méthodologiques de l'étude antérieure de ces chercheurs, notamment le biais de sélection des cas et des témoins, l'omission de tenir compte des variables confusionnelles et l'omission d'isoler le virus de la rougeole dans les tissus intestinaux. De plus, les caractéristiques de base des cas et des témoins étaient différentes, et les chercheurs n'ont rapporté les résultats d'aucun test d'association statistique.

Cependant, plusieurs études fondées sur la population en général fournissent des preuves que le vaccin RRO n'est pas associé à l'autisme. Une nouvelle analyse d'une étude de Gillberg et coll. fondée sur la population n'a révélé aucune différence significative en ce qui a trait à l'autisme après l'introduction du vaccin RRO en Suède[5]. Dans une autre étude fondée sur la population en général, Taylor et coll. ont examiné le statut vaccinal (RRO) de 498 enfants autistes en Angleterre. Ils ont employé de bonnes méthodes épidémiologiques, en particulier celles-ci : un échantillon de taille suffisante, une vérification minutieuse et cohérente des cas d'autisme et du statut vaccinal (RRO) des patients, et une analyse appropriée[6]. Ils ont observé une augmentation des cas d'autisme, selon l'année de naissance, de 1979 à 1992; toutefois, ils n'ont observé aucune augmentation supplémentaire des cas après l'introduction du vaccin RRO. Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne l'âge auquel l'autisme a été diagnostiqué et le statut vaccinal (RRO) (incidence relative (IR) de 0,94 [intervalle de confiance (IC) à 95 % = 0,60 - 1,47], et il n'y avait aucune agrégation temporelle entre l'apparition de l'autisme et l'administration du vaccin RRO au cours de la première année et au cours des 2 premières années suivantes (IR de 1,09 [IC à 95 % = 0,76 - 1,52]). De plus, Kaye et coll. ont identifié 305 enfants autistes de ≤ 12 ans à partir d'une base de données de recherche en médecine générale. Une analyse de tendance temporelle n'a révélé aucune corrélation entre la prévalence de l'administration du vaccin RRO et l'incidence de l'autisme dans chaque

MMR vaccine-associated adverse events since 1982 in Finland. There were no reports of inflammatory bowel disease or autism over the study period, during which more than three million doses of MMR were administered. Vaccine adverse event reporting identifies acute events more easily[18]. However, the likelihood of autism or IBD being reported as a vaccine adverse event is in all probability quite small. Finally, a review by Fombonne of published epidemiological surveys of autism between 1966 and 1998 found no reports of an association with inflammatory bowel disease, including Crohn's disease or with measles or mumps infections[19].

Measles Virus and Inflammatory Bowel Disease

IBD is a hypothesized intermediary condition for the association between MMR vaccination and autism. Studies have reported conflicting results concerning the detection of measles virus in the intestinal tissue of individuals with IBD. Initial clinical studies[10-13] reported the presence of measles virus in the intestinal tissues of IBD cases. However, this finding has not been corroborated using sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), which, thus far, has failed to detect measles virus in any intestinal tissues of IBD cases[14-18].

Other studies have evaluated individuals for serologic evidence of persistent circulating measles antibody. In a case-control study by the IBDSG, a significant increase in increased serum measles IgM levels in individuals with Crohn's disease was reported[19]. Again, this finding has not been corroborated by other laboratories, where serologic evidence of increased levels of measles-specific immunoglobulins in affected Crohn's disease cases has not been found[20-23]. Iisuka et al. also reported that detection of a monoclonal antibody to measles-related antigen in bowel tissue was not unique to Crohn's disease, although baseline characteristics differed between cases and controls[24]. Kawashima et al. studied a cohort of nine children drawn from cases diagnosed by Wakefield et al., with ILNH, reported measles virus detection (H gene region) by RT-PCR in peripheral blood mononuclear cells from three of nine cases with ILNH, one of eight cases with Crohn's disease and one of three cases with ulcerative colitis, compared to none of the controls[25]. The methodologic weaknesses plaguing the earlier Wakefield study, from which these subjects were drawn, also compromise the validity of this study and its results. This finding could not be confirmed by Afzal et al. who targeted three gene regions of the measles virus genome (H, M, and N) by RT-PCR, using inflamed and normal bowel tissue of Crohn's disease patients[26].

Measles Vaccination and Inflammatory Bowel Disease

Feeny et al. studied 140 cases with IBD and 240 controls[27]. Vaccination history was ascertained from physician and community health records. No association was found between measles vaccination and IBD, with a reported odds ratio (OR) of 0.97 (95% CI = 0.64 - 1.47). A retrospective analysis of 7,616 members of a British Cohort study by Morris et al. found no significant association between monovalent measles vaccination status and IBD by 26 years of age, after controlling for confounding factors[28]. In fact, the point estimates were more suggestive of a protective effect, with adjusted OR for Crohn's disease and ulcerative colitis of 0.67 (95% CI = 0.27 - 1.63) and 0.57 (95% CI = 0.20 - 1.61), respectively.

cohorte de naissance entre 1988 et 1993[17]. Patja et coll. ont examiné les rapports d'effets indésirables liés au vaccin RRO depuis 1982 en Finlande. Ils n'ont relevé aucun rapport de maladie inflammatoire de l'intestin ou d'autisme au cours de la période visée, alors que plus de trois millions de doses du vaccin RRO ont été administrées. Les rapports d'effets indésirables de la vaccination font plus facilement état d'événements aigus[18]. Cependant, la probabilité que l'autisme ou une MII soit déclaré en tant qu'effet indésirable de la vaccination est très faible. Enfin, une revue par Fombonne des enquêtes épidémiologiques publiées sur l'autisme entre 1966 et 1998 n'a relevé aucun rapport d'une quelconque association avec les maladies inflammatoires de l'intestin, dont la maladie de Crohn, ou avec la rougeole ou les oreillons[19].

Virus de la rougeole et maladies inflammatoires de l'intestin

Selon une hypothèse, les MII seraient un état intermédiaire entre l'administration du vaccin RRO et la survenue de l'autisme. Des études ont fait état de résultats contradictoires en ce qui a trait à la détection du virus de la rougeole dans les tissus intestinaux des personnes atteintes d'une MII. Les études cliniques initiales[10-13] ont révélé la présence du virus dans les tissus intestinaux de patients atteints de MII. Cependant, cette constatation n'a pas été corroborée par la technique sensible de l'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) qui, jusqu'ici, n'a permis de détecter le virus de la rougeole dans les tissus intestinaux d'aucun cas de MII[14-18].

D'autres études ont évalué chez des individus les preuves sérologiques de la persistance d'anticorps contre la rougeole dans le sang. Dans une étude cas-témoin, l'IBDSG a signalé une augmentation importante des taux d'anticorps IgM spécifiques de la rougeole dans le sérum de personnes atteintes de la maladie de Crohn[19]. Là encore, cette constatation n'a pas été corroborée par les autres laboratoires, qui n'ont trouvé aucune preuve sérologique d'une augmentation des taux d'immunoglobines spécifiques de la rougeole dans des cas de maladie de Crohn[20-23]. Iisuka et coll. ont également signalé que la détection d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène du virus de la rougeole dans les tissus intestinaux n'était pas propre à la maladie de Crohn, quoique les caractéristiques de base aient été différentes entre les cas et les témoins[24]. Kawashima et coll. ont étudié une cohorte de neuf enfants sélectionnés parmi des cas diagnostiqués par Wakefield et coll. comme étant atteints de HNLI; ils ont signalé la détection du virus de la rougeole (région du gène H) par RT-PCR dans les cellules mononucléaires du sang périphérique de trois des neuf cas de HNLI, un des huit cas de maladie de Crohn et un des trois cas de colite ulcéreuse, mais d'aucun des témoins[25]. Les faiblesses méthodologiques caractérisant l'étude antérieure de Wakefield, de laquelle ont été tirés ces sujets, compromettent également la validité de cette étude et de ses résultats. Cette conclusion n'a pu être confirmée par Afzal et coll., qui ont ciblé par RT-PCR trois régions de gènes du génome du virus de la rougeole (H, M et N), sur des tissus intestinaux enflammés et normaux de patients atteints de la maladie de Crohn[26].

Vaccin contre la rougeole et maladies inflammatoires de l'intestin

Feeny et coll. ont étudié 140 cas de patients atteints de MII et 240 témoins[27]. Les antécédents vaccinaux ont été vérifiés auprès du médecin et dans les dossiers de santé communauté. On n'a relevé aucune association entre le vaccin contre la rougeole et les MII, avec un rapport de cotes (RC) de 0,97 (IC à 95 % = 0,64 -1,47). Une analyse rétrospective de 7 616 membres d'une cohorte britannique étudiée par Morris et coll. n'a révélé aucune association significative entre le vaccin monovalent contre la rougeole et les MII à l'âge de 26 ans, après la prise en compte des facteurs confusionnels[28]. En fait, les estimations ponctuelles tendaient davantage à confirmer un effet protecteur, avec des RC ajustés de 0,67 (IC à 95 % = 0,27 - 1,63) pour la maladie de Crohn et de 0,57 (IC à 95 % = 0,20 - 1,61) pour la colite ulcéreuse.

Measles Infection and Inflammatory Bowel Disease

Studies have examined the association between perinatal measles infection and IBD. Since perinatal measles infection is quite rare, many of these studies are ecologic in design or comprise small numbers of cases identified from records of a single hospital. Two studies by Ekbom et al. found an association between perinatal measles infection and subsequent IBD. The first study, which was ecologic in design, compared the observed to expected number of IBD cases born after measles epidemics from 1945 to1954, reporting a standardized incidence ratio of 1.46 (95% CI = 1.11 - 1.89)[29]. This study did not control for confounding factors and included probable cases of IBD. The second study, a case-series, identified measles infection in four of 25,000 deliveries at a hospital and found four children with Crohn's disease, three of whom in which measles virus antigen was detectable in intestinal tissue using electron microscopy[30]. The study did not compare this finding with the frequency of detection of measles virus antigen in children not diagnosed with Crohn's disease. Subsequent studies have found no association between perinatal measles infection and IBD. A chart review of all pregnancies between 1935 and 1985 by Pardi et al. identified seven cases of perinatal measles infection out of 67,912 live births, with no evidence of IBD after a mean follow-up of 38 years[31]. Using hospital records, Nielson et al. identified 33 women with in utero exposure to measles virus. Among the 26 offspring identified, no association between in utero exposure to measles virus and Crohn's disease was found, although outcome ascertainment was dependent upon the sensitivity of the IBD and hospital discharge register[32]. An ecologic study by Haslam et al. found no association between birth during measles epidemics between 1951 and 1967 and increased incidence of Crohn's disease[33].

Investigators have also looked at measles infection in infancy and childhood and subsequent development of inflammatory bowel disease. In an ecologic study comparing observed to expected rates of IBD in Olmsted County, Minnesota, Pardi et al. noted a 3-fold higher incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis among children who had reported measles infection before 5 years of age[34]. However, with only a 57% participation rate, this study was vulnerable to volunteer and recall bias. In addition, the measles case definition used, was based on clinical symptoms as opposed to laboratory confirmation. Montgomery et al. conducted a retrospective cohort analysis of self-reported IBD in persons 26 years of age. Just over 7,000 of the original cohort of 16,000 had a subsequent physician confirmed diagnosis of IBD. They then examined the association of IBD in five documented childhood infections. A significant association was noted between the occurrence of measles and mumps infections within the same year and subsequent ulcerative colitis (OR 7.47, 95% CI = 2.42 - 23.06) and Crohn's disease (OR 4.27, 95% CI = 1.24 - 14.46) independent of sex, social class at birth, household crowding in childhood and family history of IBD[35]. Notably, all but one of the study participants were diagnosed with IBD after 16 years of age, presumably many years after having been affected with measles and mumps within the same year. There was no significant association between measles infection at a younger age and later IBD, and no association between monovalent measles vaccination and IBD. However, the choice of insulin dependent diabetes mellitus individuals as controls may have biased the outcome, since, vaccination has been suggested to be protective against that particular chronic disease under some circumstances[36]. In addition, a recent nested case-control study, matched on gender and social class, found no association between IBD and measles infection, independent of

Rougeole et maladies inflammatoires de l'intestin

Des études ont examiné l'association entre la rougeole périnatale et les MII. Comme la rougeole périnatale est assez rare, bon nombre de ces études sont de type écologique ou portent sur de petits nombres de cas tirés des dossiers d'un seul hôpital. Deux études d'Ekbom et coll. ont révélé une association entre la rougeole périnatale et une MII subséquente. La première étude, dont le plan était de type écologique, comparait le nombre observé au nombre escompté de cas de MII nés après les épidémies de rougeole de 1945 à 1954, rapportant un ratio d'incidence standardisé de 1,46 (IC à 95 % = 1,11 - 1,89)[29]. Cette étude ne tenait pas compte des facteurs confusionnels et elle incluait les cas probables de MII. Dans la deuxième étude, une série de cas d'un hôpital, on a relevé la rougeole dans quatre cas d'accouchements sur 25 000 et constaté qu'il y avait quatre enfants atteints de la maladie de Crohn; chez trois de ces enfants, on a pu détecter l'antigène du virus de la rougeole dans les tissus intestinaux, par microscopie électronique[30]. On n'a pas comparé cette constatation à la fréquence de détection de l'antigène du virus de la rougeole chez les enfants non atteints de la maladie de Crohn. Des études subséquentes n'ont révélé aucune association entre la rougeole périnatale et les MII. Pardi et coll. ont examiné les dossiers de toutes les femmes enceintes entre 1935 et 1985 et ils ont relevé sept cas de rougeole périnatale sur 67 912 naissances vivantes, sans manifestation de MII après un suivi moyen de 38 ans[31]. Se fondant sur des dossiers hospitaliers, Nielson et coll. ont identifié 33 femmes chez lesquelles il y avait eu exposition in utero au virus de la rougeole. Parmi les 26 bébés identifiés, on n'a pu observer aucune association entre l'exposition in utero au virus de la rougeole et la maladie de Crohn, quoique la vérification des issues dépendait de la qualité de l'enregistrement des MII et des congés de l'hôpital[32]. Une étude de type écologique menée par Haslam et coll. n'a révélé aucune association entre les naissances survenues pendant les épidémies de rougeole de 1951 à 1967 et une incidence accrue de maladie de Crohn[33].

Les chercheurs ont également étudié la survenue de la rougeole chez les nourrissons et les enfants et le développement subséquent d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Dans une étude écologique comparant les taux observés aux taux escomptés de MII dans le comté d'Olmsted au Minnesota, Pardi et coll. ont observé que l'incidence de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse était trois fois plus élevée chez les enfants qui avaient eu la rougeole avant l'âge de 5 ans[34]. Toutefois, avec un taux de participation de 57 % seulement, cette étude était vulnérable au biais lié à la participation volontaire et au biais de rappel. De plus, la définition des cas de rougeole utilisée était fondée sur des symptômes cliniques plutôt que sur une confirmation en laboratoire. Montgomery et coll. ont effectué une analyse de cohorte rétrospective portant sur les cas autodéclarés de MII chez des personnes de 26 ans. Un peu plus de 7 000 des 16 000 personnes de la cohorte initiale ont subséquemment reçu un diagnostic de MII confirmé par un médecin. Les auteurs ont ensuite examiné l'association de la MII avec cinq maladies infectieuses de l'enfance documentées. Ils ont observé une association significative entre la survenue de la rougeole et des oreillons au cours de la même année et le développement subséquent d'une colite ulcéreuse (RC 7,47, IC à 95 % = 2,42 - 23,06) et de la maladie de Crohn (RC 4,27, IC à 95 % = 1,24 - 14,46), indépendamment du sexe, de la classe sociale à la naissance, de l'entassement que les sujets ont connu à la maison durant leur enfance et des antécédents familiaux de MII[35]. Un fait à signaler est que tous les participants à l'étude sauf un ont reçu leur diagnostic de MII après l'âge de 16 ans, soit sans doute bien après avoir souffert de la rougeole et des oreillons au cours de la même année. On n'a observé aucune association significative entre la survenue de la rougeole à un jeune âge et le développement ultérieur d'une MII, ni aucune association entre le vaccin monovalent contre la rougeole et les MII. Cependant, le fait que l'on ait choisi comme témoins des personnes atteintes du diabète de type 1 peut avoir biaisé les résultats de l'étude, puisque, selon certains, le vaccin assurerait une protection contre cette maladie chronique en particulier, dans

potential confounding factors (OR for Crohn's disease 1.09, 95% CI = 0.36 - 3.52)[37].

Discussion

Review of the literature since the publication of Wakefield's paper in 1998, in which MMR vaccination was alleged to cause autism[1], reveals little evidence to support this hypothesis. A recent review by the Medical Research Council of the United Kingdom also found insufficient evidence to support a link between MMR and autism[38]. Nor, was any new evidence presented in scientific testimony at a hearing of the United States Committee on Government Reform that examined this issue in 2000[39]. The hypothesis that MMR causes autism is based primarily on studies undertaken by a single group of researchers – the IBDSG – whose studies have important epidemiologic weaknesses and whose findings have, for the most part, not been confirmed by other investigators. In fact, studies that have looked specifically at the association between MMR vaccination and autism have generally found either no evidence of an association, or evidence supporting a non-association. Similarly, there is insufficient evidence to support a link between MMR vaccination and IBD and most significantly, measles virus has not been isolated in the tissue of patients with IBD by RT-PCR.

The etiology of autism and IBD is unknown, although evidence points to both diseases having multiple potentially interactive causes including genetic factors[4,40,41]. To properly evaluate whether MMR vaccination causes autism, studies are required that adequately control for potential confounding factors, such as age, sex, family history, dietary factors, other infectious agents, and socio-economic factors. Referral bias should be minimized by random, population-based recruitment of cases and controls. Ascertainment of cases and controls requires consistent application of a valid, reliable case definition of autism, and evidence of prior MMR vaccination should be based on documented evidence and not reliant on parental recall. With high population rates of MMR immunization, it may be difficult to recruit sufficient numbers of unimmunized subjects into such studies. An alternative approach, if a dose response relationship exits between MMR vaccination and autism, is to compare one versus two dose MMR immunization.

Conclusion

The evidence does not support a causal association between MMR vaccination and autism. Although there may be biologic plausibility for an association, there is a lack of evidence in five of the classic attributes of causality: consistency, strength of the association, specificity, dose response and experimental evidence. Whereas the risks of disease and complications of disease in the unvaccinated are known and real, the role of MMR vaccination as an initiator, or promoter, of autism remains unsubstantiated. The results of this review support the remarkable safety record of MMR vaccine. This, along with the demonstrable effectiveness of MMR vaccine in virtually eliminating these diseases in Canada, provide powerful evidence in support of universal infant MMR vaccination programs.

certaines circonstances[4,40]. De plus, une récente étude cas-témoin au sein d'une cohorte, appariée quant au sexe et à la classe sociale, n'a établi aucune association entre les MII et la rougeole, indépendamment des facteurs confusionnels potentiels (RC pour la maladie de Crohn : 1,09, IC à 95 % = 0,36 - 3,52)[37].

Analyse

Une recension de la littérature parue depuis la publication de l'article de Wakefield en 1998, dans lequel il était allégué que le vaccin RRO causait l'autisme[1], fournit peu de preuves à l'appui de cette hypothèse. Une récente recension effectuée par le Medical Research Council du Royaume-Uni a également déterminé qu'il y avait insuffisamment de preuves pour confirmer l'existence d'un lien entre le vaccin RRO et l'autisme[38]. De plus, aucune nouvelle preuve n'a été présentée dans le cadre des témoignages de scientifiques aux audiences du Committee on Government Reform des États-Unis, qui s'est penché sur cette question en 2000[39]. L'hypothèse selon laquelle le vaccin RRO cause l'autisme se fonde principalement sur les études d'un seul groupe de chercheurs, l'IBDSG, qui présentent d'importantes faiblesses épidémiologiques et dont les conclusions n'ont, pour la plupart, jamais été confirmées par d'autres chercheurs. En fait, les études qui ont justement examiné l'association entre le vaccin RRO et l'autisme en sont généralement arrivées à la conclusion qu'il n'y avait aucune preuve d'une telle association ou que les preuves établissaient plutôt l'absence d'association. De même, il n'y a pas suffisamment de preuves pour confirmer l'existence d'un lien entre le vaccin RRO et les MII et, ce qui importe surtout, le virus de la rougeole n'a pas été isolé par RT-PCR dans les tissus de patients atteints de MII.

Les causes de l'autisme et des MII demeurent inconnues, quoique les preuves tendent à indiquer que les deux maladies ont de multiples causes potentiellement interactives, dont des facteurs génétiques[4,40,41]. Pour bien évaluer si le vaccin RRO cause l'autisme, il faudrait des études qui tiennent adéquatement compte des facteurs confusionnels potentiels tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux, les facteurs alimentaires, les autres agents infectieux et la situation socio-économique. Les biais de référence devraient être minimisés par le recrutement randomisé des cas et des témoins dans la population en général. La vérification des cas et des témoins dépend de l'application uniforme d'une définition valide et fiable des cas d'autisme, et les preuves de l'administration du vaccin RRO devraient être des preuves documentaires et non le simple rappel des parents. Comme une bonne partie de la population reçoit le vaccin RRO, il peut être difficile de recruter des nombres suffisants de sujets non vaccinés pour de telles études. Une autre solution possible, s'il existe une relation dose-effet entre le vaccin RRO et l'autisme, serait de comparer l'administration d'une dose à l'administration de deux doses du vaccin.

Conclusion

Les preuves ne confirment pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin RRO et l'autisme. Bien qu'une telle association puisse être biologiquement plausible, il n'y a pas de preuve de cinq des caractéristiques classiques du lien causal : la constance, la force de l'association, la spécificité, la relation dose-effet et les preuves expérimentales. Alors que les risques de maladie et de complications liées aux maladies chez les personnes non vaccinées sont connus et réels, le rôle du vaccin RRO en tant qu'initiateur ou promoteur de l'autisme n'est toujours pas confirmé. Les résultats de cette revue montrent à quel point le vaccin RRO est sûr. Ce fait, ajouté à l'efficacité démontrable du vaccin – qui a pratiquement réussi à éliminer la rougeole, la rubéole et les oreillons au Canada – constitue une preuve convaincante à l'appui des programmes de vaccination universelle des nourrissons contre ces maladies.

Traditional surveillance of vaccine safety does not readily identify possible associations between immunization and chronic disease. The authors feel this issue illustrates the need for a timely, ongoing coordinated global approach to evaluating complex issues related to vaccine safety.

Acknowledgements

The authors thank Dr. Jamie Hockin, Director, Field Epidemiology Training Program, Health Canada, for his review of this paper.

References

1. Litt M, Waters J. *Update on the elimination of measles in Canada, 1998.* CCDR 1999;25:42-4.
2. Ward B, Dewals P. *Association between measles infection and the occurrence of chronic inflammatory bowel disease.* CCDR 1997;23:1-5.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.* Lancet 1998;351:637-41.
4. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH et al. *Enterocolitis in children with developmental disorders.* Am J Gastroenterol 2000;95:2285-95.
5. Gillberg C, Heijbel H. *MMR and autism.* Autism 1998;2:423-24.
6. Taylor B, Miller E, Farrington CP et al. *Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association.* Lancet 1999;353:2026-29.
7. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. *Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis.* Br Med J 2001;322:460-63.
8. Patja A, Davidkin I, Kurki T et al. *Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a 14 year prospective follow-up.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:1127-35.
9. Fombonne E. *The epidemiology of autism: a review.* Psychol Med 1999;29:769-86.
10. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R et al. *Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease.* J Med Virol 1993;39:345-53.
11. Miyamoto H, Tanaka T, Kitamoto N et al. *Detection of immunoreactive antigen with monoclonal antibody to measles virus in tissue from a patient with Crohn's disease.* J Gastoenterol 1995;30:28-33.
12. Lewin J, Dhillon AP, Sim R et al. *Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy.* Gut 1995;36:564-69.
13. Wakefield AJ, Sim R, Akbar AN et al. *In situ immune responses in Crohn's disease: a comparison with acute and persistent measles virus infection.* J Med Virol 1997;51:90-100.
14. Iizuka M, Nakagomi O, Chiba M et al. *Absence of measles virus in Crohn's disease.* Lancet 1995;345:199.
15. Haga Y, Funakoshi O, Kunroe K et al. *Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissue from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction.* Gut 1996;38:211-15.
16. Afzal MA , Minor PD, Begley J et al. *Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease.* Lancet 1998;351:646-47.
17. Afzal MA, Armitage E, Begley J et al. *Absence of detectable measles virus genome sequence in inflammatory bowel disease tissues and peripheral blood lymphocytes.* J Med Virol 1998;55:293-99.
18. Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S et al. *Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction.* J Med Virol 1998;55:305-11.

La surveillance traditionnelle de l'innocuité du vaccin ne permet pas de relever facilement les associations possibles entre la vaccination et les maladies chroniques. De l'avis des auteurs, c'est une indication qu'il faudrait adopter promptement une approche globale coordonnée et permanente pour l'évaluation des questions complexes liées à l'innocuité du vaccin.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Jamie Hockin, directeur, Programme de formation en épidémiologie d'intervention, Santé Canada, qui a relu cet article.

Références

1. Litt M, Waters J. *Éradication de la rougeole au Canada : mise à jour de 1998.* RMTC 1999;25:42-4.
2. Ward B, Dewals P. *Association entre l'infection par le virus de la rougeole et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.* RMTC 1997;23:1-5.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et coll. *Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.* Lancet 1998;351:637-41.
4. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH et coll. *Enterocolitis in children with developmental disorders.* Am J Gastroenterol 2000;95:2285-95.
5. Gillberg C, Heijbel H. *MMR and autism.* Autism 1998;2:423-24.
6. Taylor B, Miller E, Farrington CP et coll. *Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association.* Lancet 1999;353:2026-29.
7. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. *Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis.* Br Med J 2001;322:460-63.
8. Patja A, Davidkin I, Kurki T et coll. *Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a 14 year prospective follow-up.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:1127-35.
9. Fombonne E. *The epidemiology of autism: a review.* Psychol Med 1999;29:769-86.
10. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R et coll. *Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease.* J Med Virol 1993;39:345-53.
11. Miyamoto H, Tanaka T, Kitamoto N et coll. *Detection of immunoreactive antigen with monoclonal antibody to measles virus in tissue from a patient with Crohn's disease.* J Gastoenterol 1995;30:28-33.
12. Lewin J, Dhillon AP, Sim R et coll. *Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy.* Gut 1995;36:564-69.
13. Wakefield AJ, Sim R, Akbar AN et coll. *In situ immune responses in Crohn's disease: a comparison with acute and persistent measles virus infection.* J Med Virol 1997;51:90-100.
14. Iizuka M, Nakagomi O, Chiba M et coll. *Absence of measles virus in Crohn's disease.* Lancet 1995;345:199.
15. Haga Y, Funakoshi O, Kunroe K et coll. *Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissue from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction.* Gut 1996;38:211-15.
16. Afzal MA , Minor PD, Begley J et coll. *Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease.* Lancet 1998;351:646-47.
17. Afzal MA, Armitage E, Begley J et coll. *Absence of detectable measles virus genome sequence in inflammatory bowel disease tissues and peripheral blood lymphocytes.* J Med Virol 1998;55:293-99.
18. Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S et coll. *Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction.* J Med Virol 1998;55:305-11.

19. Balzola FA, Khan K, Pera A et al. *Measles IgM immunoreactivity in patients with inflammatory bowel disease.* Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:378-82.

20. Goumas C, Gergouli A, Nasopoulos C et al. *IgM specific anti-measles antibodies in patients with inflammatory bowel disease.* Gut 1996;39(suppl 3):A237.

21. Fisher NC, Yee L, Nightingale P et al. *Measles virus serology in Crohn's disease.* Gut 1997;41:66-9.

22. Folwaczy C, Loeschke K, Schnettler D et al. *Endothelial cell autoantibodies are a marker of disease susceptibility in inflammatory bowel disease but apparently not linked to persistent measles virus infection.* Clin Immunol 2000;95:197-202.

23. Van Kruiningen HJ, Mayo DR, Vanopdenbosch E et al. *Virus serology in familial Crohn's disease.* Scan J Gastroenterol 2000;35:403-07.

24. Iisuka M, Chiba M, Yukawa M et al. *Immunhistochemical analysis of the distribution of measles related antigen in the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease.* Gut 2000;46:163-69.

25. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y et al. *Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism.* Dig Dis Sci 2000;45:723-29.

26. Afzal MA, Armitage E, Ghosh S et al. *Further evidence of the absence of measles virus genome in full thickness intestinal specimens from patients with Crohn's disease.* J Med Vriol 2000;62:377-82.

27. Feeney M, Clegg A, Winwood P et al. *A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease.* Lancet 1997;350:765-66.

28. Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP et al. *Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study.* Am J Gastroenterol 2000;95:3507-12.

29. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M et al. *Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease.* Lancet 1994;344:508-10.

30. Ekbom A, Daszak P, Kraaz W et al. *Crohn's disease after in-utero measles virus exposure.* Lancet 1996;348:515-17.

31. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. *Perinatal exposure to measles virus is not associated with the development of inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis 1999;5:104-06.

32. Nielsen LL, Nielsen NM, Melbye M et al. *Exposure to measles in utero and Crohn's disease: Danish register study.* Br Med J 1998;316:196-97.

33. Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB et al. *Measles, month of birth, and Crohn's disease.* Gut 2000;47:801-03.

34. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. *Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol 2000;95:1480-85.

35. Montgomery SM, Morris D, Pounder RE et al. *Paramyxovirus infection in childhood and subsequent inflammatory bowel disease.* Gastroenterol 1999;116:796-803.

36. Classen DC, Classen JB. *The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus.* Infect Dis Clin Pract 1997;6:449-54.

37. Thompson NP, Montgemery SM, Wadsworth MEJ et al. *Early determinants of IBD: use of two national longitudinal birth cohorts.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:25-30.

38. Medical Research Council Expert Working Group. *Measles, measles rubella (MMR) vaccine, Crohn's disease and autism.* URL: <http://www.doh.gov.uk/mmr.htm#three>. Date of access: March 1998.

19. Balzola FA, Khan K, Pera A et coll. *Measles IgM immunoreactivity in patients with inflammatory bowel disease.* Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:378-82.

20. Goumas C, Gergouli A, Nasopoulos C et coll. *IgM specific antimeasles antibodies in patients with inflammatory bowel disease.* Gut 1996;39(suppl 3):A237.

21. Fisher NC, Yee L, Nightingale P et coll. *Measles virus serology in Crohn's disease.* Gut 1997;41:66-9.

22. Folwaczy C, Loeschke K, Schnettler D et coll. *Endothelial cell autoantibodies are a marker of disease susceptibility in inflammatory bowel disease but apparently not linked to persistent measles virus infection.* Clin Immunol 2000;95:197-202.

23. Van Kruiningen HJ, Mayo DR, Vanopdenbosch E et coll. *Virus serology in familial Crohn's disease.* Scan J Gastroenterol 2000;35:403-07.

24. Iisuka M, Chiba M, Yukawa M et coll. *Immunhistochemical analysis of the distribution of measles related antigen in the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease.* Gut 2000;46:163-69.

25. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y et coll. *Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism.* Dig Dis Sci 2000;45:723-29.

26. Afzal MA, Armitage E, Ghosh S et coll. *Further evidence of the absence of measles virus genome in full thickness intestinal specimens from patients with Crohn's disease.* J Med Vriol 2000;62:377-82.

27. Feeney M, Clegg A, Winwood P et coll. *A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease.* Lancet 1997;350:765-66.

28. Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP et coll. *Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study.* Am J Gastroenterol 2000;95:3507-12.

29. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M et coll. *Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease.* Lancet 1994;344:508-10.

30. Ekbom A, Daszak P, Kraaz W et coll. *Crohn's disease after in-utero measles virus exposure.* Lancet 1996;348:515-17.

31. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et coll. *Perinatal exposure to measles virus is not associated with the development of inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis 1999;5:104-06.

32. Nielsen LL, Nielsen NM, Melbye M et coll. *Exposure to measles in utero and Crohn's disease: Danish register study.* Br Med J 1998;316:196-97.

33. Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB et coll. *Measles, month of birth, and Crohn's disease.* Gut 2000;47:801-03.

34. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et coll. *Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol 2000;95:1480-85.

35. Montgomery SM, Morris D, Pounder RE et coll. *Paramyxovirus infection in childhood and subsequent inflammatory bowel disease.* Gastroenterol 1999;116:796-803.

36. Classen DC, Classen JB. *The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus.* Infect Dis Clin Pract 1997;6:449-54.

37. Thompson NP, Montgemery SM, Wadsworth MEJ et coll. *Early determinants of IBD: use of two national longitudinal birth cohorts.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:25-30.

38. Medical Research Council Expert Working Group. *Measles, measles rubella (MMR) vaccine, Crohn's disease and autism.* URL: <http://www.doh.gov.uk/mmr.htm#three>. Date d'acces : mars 1998.

39. Committee on Government Reform. *The challenges of autism. Why the increased rates?* URL: <http://www.house.gov/reform/hearings/healthcare/00.06.04/>. Date of access: April 2000.

40. Binder V. *Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease*. Dig Dis 1998;16:351-55.

41. Burd L, Severud R, Kerbeshian J et al. *Prenatal and perinatal risk factors for autism*. J Perinat Med 1999;27:441-50.

Source: *B Strauss, RN, MSc, Field Epidemiology Training Program, Health Canada, Vancouver, B.C.; M Bigham, MD, FRCPC, Communicable Disease Epidemiology, University of British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, B.C.*

39. Committee on Government Reform. *The challenges of autism. Why the increased rates?* URL: <http://www.house.gov/reform/hearings/healthcare/00.06.04/>. Date d'acces : avril 2000.

40. Binder V. *Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease*. Dig Dis 1998;16:351-55.

41. Burd L, Severud R, Kerbeshian J et coll. *Prenatal and perinatal risk factors for autism*. J Perinat Med 1999;27:441-50.

Source : *B Strauss, IA, MSc, Programme de formation en épidemiologie d'intervention, Santé Canada, Vancouver (C.-B.); Dr M Bigham, FRCPC, Communicable Disease Epidemiology, University of British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver (C.-B.).*

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson	Rachel Getzler	Nicole Beaudoin	Francine Boucher
Editor-in-Chief	Editor	Assistant Editor	Desktop Publishing
(613) 957-1788	(613) 952-3299	(613) 957-0841	

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $93.00 (plus applicable taxes) in Canada; $122 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 1437887

© Minister of Health 2001

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix) à la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson	Rachel Getzler	Nicole Beaudoin	Francine Boucher
Redactrice en chef	Redactrice	Redactrice adjointe	Édition
(613) 957-1788	(613) 952-3299	(613) 957-0841	

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Redactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publication scientifique et de production multimédia, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada, K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 93 $ (et frais connexes) au Canada; 122 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 1437887

© Ministre de la Santé 2001